

## 明 細 書

### カンナビノイド受容体アゴニストの新規用途

#### 技術分野

- [0001] 本発明は、カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物を有効成分として含有する気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤に関する。

#### 背景技術

- [0002] 特許文献1及び非特許文献1には、カンナビノイド受容体調節物質及びカンナビノイド受容体アゴニストの(R)-メタナダミドが、気道過敏性亢進を抑制することが記載されている。また、非特許文献1、2、3、4、及び5には、カンナビノイド受容体アゴニストのカンナビノイド、アナンダミド、ナビロン、及びCP55, 940が、気管支平滑筋の収縮を抑制することが記載されている。しかしながら、気道炎症性細胞浸潤の抑制及び粘液分泌の抑制については知られていない。特許文献2には、カンナビノイド2型受容体作動薬が喘息の予防及び／又は治療効果を有することが記載されている。また、特許文献3には、カンナビノイド2型受容体作用物質が呼吸疾患に治療効果を有することが記載されている。

なお、カンナビノイド受容体アゴニストとしては、キノリノン誘導体が特許文献4及び特許文献5、チアジン誘導体が特許文献6及び特許文献7、並びにピリドン誘導体が特許文献8等の開示されている。

特許文献1: 国際公開第03/061699号パンフレット

特許文献2: 国際公開第02/10135号パンフレット

特許文献3: 国際公開第04/000807号パンフレット

特許文献4: 国際公開第99/02499号パンフレット

特許文献5: 国際公開第00/40562号パンフレット

特許文献6: 国際公開第01/19807号パンフレット

特許文献7: 国際公開第02/072562号パンフレット

特許文献8: 国際公開第02/053543号パンフレット

非特許文献1:ブリティッシュジャーナルオブファルマコロジー(British Journal of Pharmacology) 2001年、第134巻4号、p. 771-776

非特許文献2:ジャーナルオブカンナビスセラペウティックス(Journal of Cannabis Therapeutics) 2002年、2巻1号、p. 59-71

非特許文献3:マリファナ アンド メディシン(Marihuana and Medicine)、ニューヨーク、1999年、Mar. 20-21、p. 1998

非特許文献4:ファルマコロジカル マリファナ(Pharmacol. Marihuana) 1976年、1巻、p. 269-276

非特許文献5:アメリカンレビューオブレスピバトリディゼイズ(American Review of Respiratory Disease)

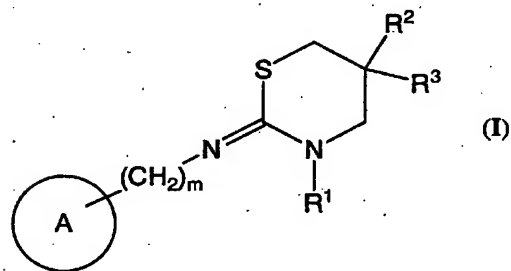
### 発明の開示

[0003] カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物を有効成分として含有する気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤を提供する。

[0004] 本発明者らは以下に示すカンナビノイド受容体アゴニストが強い気道炎症性細胞浸潤抑制効果、気道過敏性亢進抑制剤効果、粘液分泌抑制効果、又は気管支拡張剤効果を示すことを見出した。

[0005] すなわち、本発明は、1)式(I):

[化1]



(式中、 $R^1$ は式:  $-C(=Z)-W-R^4$ (式中、Zは酸素原子又は硫黄原子; Wは酸素原子又は硫黄原子;  $R^4$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル又は置換されていてもよいアルキニル)で示される基;

$R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ独立して置換されていてもよいアルキル又は置換されていてもよいシクロアルキル;又は

$R^2$ 及び $R^3$ は一緒になって置換されていてもよいヘテロ原子を介在してもよいアルキレン;

$m$ は0-2の整数;

Aは置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール)で示される化合物群から選択される化合物を有効成分として含有する記載の気道炎症性

細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤、

2)  $R^1$ が式:  $-C(=Z)-W-R^4$  (式中、Zは酸素原子又は硫黄原子; Wは硫黄原子;  $R^4$

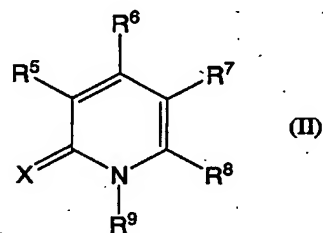
は置換されていてもよいアルキル又はアルケニル)で示される基であり;  $R^2$ 及び $R^3$ がそれぞれ独立してアルキル、又は $R^2$ 及び $R^3$ が一緒になって置換されていてもよいア

ルキレンであり;  $m$ が0であり; Aがアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、及びハロアルキルチオからなる群から選択される基で1

〜2箇所置換されていてもよいアリールである1) 記載の気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤、

3) 式(II):

[化2]



(式中、 $R^5$ は式:  $-Y^1-Y^2-Y^3-R^a$  (式中、 $Y^1$ 及び $Y^3$ はそれぞれ独立して単結合又は置換されていてもよいアルキレン;  $Y^2$ は単結合、 $-O-$ 、 $-O-SO_2-$ 、 $-NR^b-$ 、 $-NR^b-C(=O)-$ 、 $-NR^b-SO_2-$ 、 $-NR^b-C(=O)-O-$ 、 $-NR^b-C(=O)-NR^b-$ 、 $-NR^b-C(=S)-NR^b-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、又は  $-C(=O)-NR^b-$ ;  $R^a$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよい炭素環式基、置換されていてもよい複素環式基又はア

シル; $R^b$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよいアルキル、又はアシル)で示される基;

$R^6$ は水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン原子、又はアルコキシ;

$R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン原子、置換されていてもよいフェニル、又は置換されていてもよいカルバモイル;又は

$R^7$ 及び $R^8$ が一緒になって、隣接する炭素原子と共にヘテロ原子及び/又は不飽和結合が介在していてもよく置換されていてもよい5-8員環を形成していてもよく;

$R^9$ は水素原子、ヘテロ原子及び/又は不飽和結合が介在していてもよく置換されていてもよいアルキル又は式: $-Y^6-R^e$ (式中、 $Y^6$ は単結合、置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、又は $-SO_2-$ ;  $R^e$ は置換されていてもよい炭素環式基又は置換されていてもよい複素環式基)で示される基;

Xは酸素原子又は硫黄原子)で示される化合物群から選択される化合物を有効成分として含有する気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤、

4)  $R^5$ が式: $-Y^1-Y^2-Y^3-R^a$ (式中、 $Y^1$ は単結合であり; $Y^2$ は $-C(=O)-NH-$ であり; $Y^3$ は単結合又は置換されていてもよいアルキレンであり; $R^a$ は置換されていてもよい炭素環式基である)で示される基であり; $R^6$ が水素原子であり; $R^7$ がアルキル、ハロゲン原子又は置換されていてもよいフェニルであり; $R^8$ が水素原子又はアルキルであり;又は、 $R^7$ 及び $R^8$ が一緒になって、隣接する炭素原子と共に不飽和結合が介在していてもよい8員環を形成していてもよく; $R^9$ がヘテロ原子及び/又は不飽和結合が介在していてもよく置換されていてもよい炭素数3以上のアルキル又は式: $-Y^6-R^e$ (式中、 $Y^6$ は単結合又は置換されていてもよいアルキレンであり; $R^e$ は置換されていてもよい炭素環式基である)で示される基である3)記載の気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤、

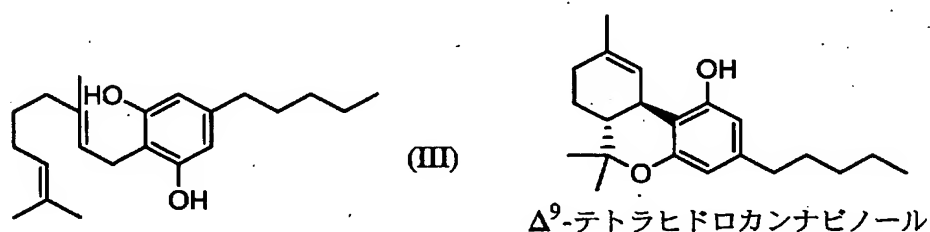
5) 気道炎症性細胞浸潤、気道過敏性亢進、粘液分泌抑、又は気管支収縮の予防及び/又は治療するための医薬を製造するための1)記載の式(I)又は3)記載の式

(II)で示される化合物の使用。

6) 1)記載の式(I)又は3)記載の式(II)で示される化合物の予防及び／又は治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、気道炎症性細胞浸潤、気道過敏性亢進、粘液分泌抑、または気管支収縮による影響を緩和するための哺乳動物を予防及び／又は治療する方法、に関する。

[0006] 本明細書中で用いる「カンナビノイド」とは、大麻が含む5-ペンチルレゾルシノールの2位に2個のイソプレンが結合した式(III)の基本骨格を有する約30種の化合物、その環化体、酸化体、及び転移を起こした一連の化合物の総称である。例えば、以下に示す $\Delta^9$ -テトラヒドロカンナビノール等が挙げられる。

[化3]



以下に各用語の意味を説明する。各用語は本明細書中、統一した意味で使用し、単独で又は他の用語と一緒に使って、同一の意味を有する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

「アルキル」とは、炭素数1～10の直鎖状又は分枝状のアルキルを包含し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*neo*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシルなどが挙げられる。特に、炭素数1～4の直鎖又は分枝状のアルキルが好ましく、具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチルが好ましい。

「アルケニル」とは、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを包含し、例えば、ビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。特に、炭素数2～4の直鎖

又は分枝状のアルケニルが好ましく、具体的には、アリル、イソプロペニル、3-ブテニルが好ましい。

「アルキニル」とは、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2〜8個の直鎖状又は分枝状のアルキニルを包含し、例えば、エチニル、プロパルギル等が挙げられる。特に、炭素数2〜4の直鎖又は分枝状のアルキニルが好ましく、具体的には、プロパルギルが好ましい。

「ハロアルキル」とは、上記「アルキル」に1以上のハロゲンが置換した基を意味し、例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロエチル(例えば、2-クロロエチル等)、ジクロロエチル(例えば、1, 2-ジクロロエチル、2, 2-ジクロロエチル等)、クロロプロピル(例えば、2-クロロプロピル、3-クロロプロピル等)等が挙げられる。C1〜C3ハロアルキルが好ましい。

「アルキレン」とは、炭素数1〜10の直鎖状又は分枝状のアルキレンを包含し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、1-メチルエチレン、1-エチルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、1, 2-ジメチルエチレン、1, 1-ジエチルエチレン、1, 2-ジエチルエチレン、1-エチル-2-メチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、1, 2-ジメチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、1, 1-ジエチルトリメチレン、1, 2-ジエチルトリメチレン、2, 2-ジエチルトリメチレン、2-エチル-2-メチルトリメチレン、2, 2-ジ-n-プロピルトリメチレン、1-メチルテトラメチレン、2-メチルテトラメチレン、1, 1-ジメチルテトラメチレン、1, 2-ジメチルテトラメチレン、2, 2-ジメチルテトラメチレン、3, 3-ジメチルペンタメチレン等が挙げられる。特に炭素数1〜6の直鎖状又は分枝状のアルキレンが好ましく、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンが好ましい。

「置換されていてもよいアルキレン」の置換基としては、アルキレン(例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ等)、アルキルチオ(例えば、メチルチオ、エチルチオ等)、アル

キルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ等)、アリール(例えば、フェニル等)、アリールオキシ(例えば、フェノキシ等)、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等)、アリールスルホニル(例えば、ベンゼンスルホニル等)、シアノ、ヒドロキシアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、アシル(例えば、アセチル、ベンゾイル等)、アラルキル(例えば、ベンジル等)、メルカプト、ヒドラジノ、アミジノ、グアニジノ等が挙げられ、これらの置換基は1〜4個の任意の位置で置換していてもよい。

なお、アルキレンで置換されたアルキレンには、スピロ原子を介してアルキレンで置換されたアルキレン(例えば、2, 2-エチレントリメチレン、2, 2-トリメチレントリメチレン、2, 2-テトラメチレントリメチレン、2, 2-ペンタメチレントリメチレン等)、及び異なる位置がアルキレンで置換されたアルキレン(例えば、1, 2-テトラメチレンエチレン、1, 2-エチレントリメチレン等)が包含される。具体的には、2, 2-エチレントリメチレン、2, 2-トリメチレントリメチレン、2, 2-テトラメチレントリメチレン、2, 2-ペンタメチレントリメチレンが好ましく、特に、2, 2-エチレントリメチレン、2, 2-テトラメチレントリメチレン、2, 2-ペンタメチレントリメチレンが好ましい。

「ヘテロ原子を介在してもよいアルキレン」とは、1〜3個のヘテロ原子を介在してもよい炭素数2〜10の直鎖状又は分枝状のアルキレンを包含し、例えば、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、エチレンオキシエチレン等が挙げられる。特に、1個のヘテロ原子を含んでもよい炭素数3又は5直鎖状のアルキレンが好ましく、テトラメチレン、ペンタメチレン、エチレンオキシエチレン、エチレンアミノエチレン、エチレンチオエチレンが挙げられる。

「アルケニレン」とは、上記「アルキレン」に1個またはそれ以上の二重結合を有する炭素数2〜12個の直鎖状または分枝状のアルケニレン基を包含し、例えば、ビニレン、プロペニレンまたはブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数2〜6個の直鎖状のアルケニレン基であり、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ブタジエニレン等である。

「アルキニレン」とは、上記「アルキレン」に1個またはそれ以上の三重結合を有する炭素数2〜12個の直鎖状または分枝状のアルキニレン基を包含する。

「炭素環式基」とは、炭素原子及び水素原子で構成される環状の置換基を包含し、環状部分は飽和環であっても不飽和環であってもよい。例えば、下記「アリール」、下記「シクロアルキル」、下記「シクロアルケニル」等が挙げられる。なお、炭素数3〜14の環から誘導される基が好ましい。

「シクロアルキル」とは、炭素数3〜10の環状飽和炭化水素基を包含し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3〜6のシクロアルキルであり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

「シクロアルケニル」とは、上記「シクロアルキル」に1個またはそれ以上の二重結合を有する炭素数3〜12個のアルケニル基を包含し、例えば、シクロプロペニル（例えば、1-シクロプロペニル）、シクロブテニル（例えば、1-シクロブテニル）、シクロペンテニル（例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル）、シクロヘプテニル（例えば、1-シクロヘプテニル）、シクロオクテニル（例えば、1-シクロオクテニル）等が挙げられる。特に、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルが好ましい。

「アリール」とは、炭素数6〜14のアリールを包含し、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。特に、フェニル、ナフチルが好ましい。

「アラルキル」とは、上記「アルキル」に上記「アリール」が置換した基を包含し、例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル）、フェニルプロピル（例えば、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）等が挙げられる。特に、ベンジル、ナフチルメチルが好ましい。

「ヘテロアリール」とは、窒素原子、酸素原子、および／又は硫黄原子を1〜4個含む炭素数1〜9のヘテロアリールを包含し、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-



ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、トリアゾリル(例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾリール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソキサゾリル(例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、チアジアゾリル、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、フラザニル(例えば、3-フラザニル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、オキサジアゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、ベンゾフリル(例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル)、ベンズイミダゾリル(例えば、1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル(例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル)、キナゾリル(例えば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル)、キノリル(例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、フタラジニル(例えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル)、イソキノリル(例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例えば、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル)、インドリル(例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル)

ル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル)またはフェノチアジニル(例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル)等が挙げられる。

「複素環式基」とは、環の構成原子として窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を1〜4個含む炭素数1〜14の単環又は2〜3個の縮合環から誘導される基を包含し、例えば上記「ヘテロアリール」及び下記「非ヘテロアリール」を包含する。

「非ヘテロアリール」とは、窒素原子、酸素原子、および／又は硫黄原子を1〜4個含む炭素数1〜9の非芳香環を包含し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジノ、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、ピペラジノ、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。特に、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノが好ましい。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義である。「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、n-ヘプチルオキシ、n-オクチルオキシなどが挙げられる。特に、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシが好ましい。

「アルケニルオキシ」のアルケニル部分は、上記「アルケニル」と同意義である。「アルケニルオキシ」としては、例えば、ビニルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-プロペニルオキシ、1-ブテニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、1,3-ブタジエニルオキシ、3-メチル-2-ブテニルオキシ等が挙げられる。特に、2-プロペニルオキシ、3-ブテニルオキシが好ましい。

「ハロアルコキシ」とは、上記「アルコキシ」に1以上のハロゲンが置換した基を意味し、例えば、ジクロロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ

シ(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ等)等が挙げられる。特に、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシが好ましい。

「アリーロキシ」とは、酸素原子に上記「アリール」が置換した基を包含し、例えば、フェノキシ、ナフトキシ(例えば、1-ナフトキシ、2-ナフトキシ等)、アントリロキシ(例えば、1-アントリロキシ、2-アントリロキシ等)、フェナントリロキシ(例えば、1-フェナントリロキシ、2-フェナントリロキシ等)等が挙げられる。特に、フェノキシ、ナフトキシが好ましい。

「アルコキシアルコキシ」とは、上記「アルコキシ」で置換された上記「アルコキシ」を包含し、例えば、メキシメトキシ、エトキシメトキシ、n-プロポキシメトキシ、イソプロポキシメトキシ、1-メキシエトキシ、2-メキシエトキシなどが挙げられる。

特に、1-メキシエトキシ、2-メキシエトキシが好ましい。

「アルキルチオアルコキシ」とは、下記「アルキルチオ」で置換された上記「アルコキシ」を包含し、例えば、メチルチオメトキシ、エチルチオメトキシ、n-プロピルチオメトキシ、イソプロピルチオメトキシ、1-メチルチオエトキシ、2-メチルチオエトキシなどが挙げられる。特に、1-メチルチオエトキシ、2-メチルチオエトキシが好ましい。

「アルキルチオ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義である。「アルキルチオ」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ等が挙げられる。特に、炭素数1-4の直鎖又は分枝状のアルキルチオが好ましく、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオが好ましい。

「ハロアルキルチオ」とは、上記「アルキルチオ」に1以上のハロゲンが置換した基を意味し、例えば、ジクロロメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロエチルチオ(2, 2, 2-トリフルオロエチルチオ等)等が挙げられる。特に、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオが好ましい。

「置換されていてもよいアミノ」としては、非置換アミノ、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、プロピルメチルアミノ)、アシルアミノ(例えば、アセチルア

ミノ、ホルミルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ)、アシルアルキルアミノ(例えば、N-アセチルメチルアミノ)、アラルキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、1-フェニルエチルアミノ、2-フェニルエチルアミノ、1-フェニルプロピルアミノ、2-フェニルプロピルアミノ、3-フェニルプロピルアミノ、1-ナフチルメチルアミノ、2-ナフチルメチルアミノ、ジベンジルアミノ等)、アルキルスルホニルアミノ(例えば、メタンスルホニルアミノ、エタンスルホニルアミノ等)、アルケニルオキシカルボニルアミノ(例えば、ビニルオキシカルボニルアミノ、アリルオキシカルボニルアミノ等)、アルコキシカルボニルアミノ(例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ等)、アルケニルアミノ(例えば、ビニルアミノ、アリルアミノ等)、アリールカルボニルアミノ(例えば、ベンゾイルアミノ等)、ヘテロアリールカルボニルアミノ(例えば、ピリジニルカルボニルアミノ等)が挙げられる。

「アラルキルアミノ」とは、上記「アラルキル」が1又は2個置換したアミノを意味し、例えば、ベンジルアミノ、フェニルエチルアミノ(例えば、1-フェニルエチルアミノ、2-フェニルエチルアミノ)、フェニルプロピルアミノ(例えば、1-フェニルプロピルアミノ、2-フェニルプロピルアミノ、3-フェニルプロピルアミノ)、ナフチルメチルアミノ(例えば、1-ナフチルメチルアミノ、2-ナフチルメチルアミノ等)、ジベンジルアミノ等が挙げられる。

「アシル」とは、水素以外の基が置換したカルボニル基を意味し、例えば、アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル等)、アルケニルカルボニル(例えば、アクリロイル、メタアクリロイル)、シクロアルキルカルボニル(例えば、シクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等)、アリールカルボニル(ベンゾイル、ナフトイル等)、ヘテロアリールカルボニル(ピリジニルカルボニル等)が挙げられる。これらの基はさらにアルキル、ハロゲン等の置換基で置換されていてもよい。例えば、アルキルが置換したアリールカルボニルとしてはトルオイル基、ハロゲンが置換したアルキルカルボニル基としてはトリフルオロアセチル基等が挙げられる。

「アルコキシカルボニル」とは、カルボニルに上記「アルコキシ」が置換した基を意味

し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*i*-プロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、*i*-ブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、*n*-ペンチルオキシカルボニル、*n*-ヘキシルオキシカルボニル、*n*-ヘプチルオキシカルボニル、*n*-オクチルオキシカルボニル等が挙げられる。特に、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が好ましい。

「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、アルキル(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル等)、アシル(例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等)等が挙げられる。カルバモイル基の窒素原子が、これらの置換基でモノ置換またはジ置換されていてもよい。「置換されていてもよいカルバモイル」としては、カルバモイル、*N*-メチルカルバモイル、*N*-エチルカルバモイル等が好ましい。

「アルキルスルホニル」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルキルスルホニル」としては、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等が挙げられる。

「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいアラルキルアミノ」、「置換されていてもよいフェニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよい複素環式基」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいアルコキシアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよい炭素環式基」、「置換されていてもよいヘテロ原子を介在してもよいアルキレン」、又は「ヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在してもよく置換されていてもよいアルキル」が置換基を有する場合、それぞれ同一または異なる1〜4個の置換基で任意の位置が置換されていてもよい。

置換基としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、ハロアルキル(例えば、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等)、ハロアルコキシ、アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル等)、アルケニル(例えば、ビニル)、ホルミル、アシル(例えば、アセチル、プロピオニル、

ブチリル、ピバロイル、ベンゾイル、ピリジンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等)、アルキニル(例えば、エチニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、アルコキシ(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルコキシカルボニル(例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、ニトロソ、オキソ、置換されていてもよいアミノ(例えば、アミノ、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、ホルミルアミノ、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルケニルオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ等)、アジド、アリール(例えば、フェニル等)、アリールオキシ(例えば、フェノキシ)、アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル等)、アルキレンジオキシ(例えば、メチレンジオキシ)、アルキレン(例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等)、アルケニレン(例えば、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン等)、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ、エチルチオ等)、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、アリールスルホニル(例えば、ベンゼンスルホニル等)、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、メルカプト、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、アルキルスルホニルオキシ、トリアルキルシリルオキシ、ハロアルコキシカルボニルオキシ、ホルミルオキシ、アシルチオ、チオキソ、アルコキシアルコキシ、アルキルチオアルコキシ等が挙げられる。

「ヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよく置換されていてもよい5〜8員環」上の好ましい置換基としては、オキソ、ヒドロキシ、アルケニレン(例えば、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン)、アシル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイル、ベンゾイル、ピリジンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等)、アラルキル(例えば、ベンジル等)、アルキレン(例え

ば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等)等が挙げられる。

[0007] 一般式(I)で示される化合物の $R^1$ 、 $R^3$ 、 $m$ 、及びAにおいて、好ましい置換基の群を(Ia)～(Im)で示す。

$R^1$ は、(Ia)  $-C(=S)-S-R^4$  又  $-C(=O)-S-R^4$  で、 $R^4$  が置換されていてもよいアルキル又置換されていてもよいアルキニル、(Ib)  $-C(=S)-S-R^4$  又  $-C(=O)-S-R^4$  で、 $R^4$  が置換されていてもよいアルキル、(Ic)  $-C(=S)-S-R^4$  で、 $R^4$  が置換されていてもよいアルキル。

$R^2$ は、(Id) 置換されていてもよいアルキル、(Ie) アルキル。

$R^3$ は、(If) 置換されていてもよいアルキル、(Ig) アルキル。

$m$ は、(Ih) 0。

Aは、(Ii) 置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール、(Ij) 置換されていてもよいアリール、(Ik) 置換されていてもよいヘテロアリール。

又は、 $R^2$  及び  $R^3$  が一緒になって、(Il) 置換されていてもよいヘテロ原子を介在してもよいアルキレン、(Im) アルキレン。

一般式(I)で示される化合物の好ましい一群としては、 $[R^1, R^2, R^3, m, A] = [Ia, Id, If, Ih, Ii], [Ia, Id, If, Ih, Ij], [Ia, Id, If, Ih, Ik], [Ia, Id, Ig, Ih, Ii], [Ia, Id, Ig, Ih, Ij], [Ia, Id, Ig, Ih, Ik], [Ia, Ie, If, Ih, Ii], [Ia, Ie, If, Ih, Ij], [Ia, Ie, If, Ih, Ik], [Ia, Ie, Ig, Ih, Ii], [Ia, Ie, Ig, Ih, Ij], [Ia, Ie, Ig, Ih, Ik], [Ib, Id, If, Ih, Ii], [Ib, Id, If, Ih, Ij], [Ib, Id, If, Ih, Ik], [Ib, Id, Ig, Ih, Ii], [Ib, Id, Ig, Ih, Ij], [Ib, Id, Ig, Ih, Ik], [Ib, Ie, If, Ih, Ii], [Ib, Ie, If, Ih, Ij], [Ib, Ie, If, Ih, Ik], [Ib, Ie, Ig, Ih, Ii], [Ib, Ie, Ig, Ih, Ij], [Ib, Ie, Ig, Ih, Ik], [Ic, Id, If, Ih, Ii], [Ic, Id, If, Ih, Ij], [Ic, Id, If, Ih, Ik], [Ic, Id, Ig, Ih, Ii], [Ic, Id, Ig, Ih, Ij], [Ic, Id, Ig, Ih, Ik], [Ic, Ie, If, Ih, Ii], [Ic, Ie, If, Ih, Ij], [Ic, Ie, If, Ih, Ik], [Ic, Ie, Ig, Ih, Ii], [Ic, Ie, Ig, Ih, Ij], [Ic, Ie, Ig, Ih, Ik]$ 、又は  $[R^1, R^2-R^3, m, A] = [Ia, Il, Ih, Ii], [Ia, Il, Ih, Ij], [Ia, Il, Ih, Ik], [Ia, Im, Ih, Ii], [Ia, Im, Ih, Ij], [Ia, Im, Ih, Ik], [Ib, Il, Ih, Ii], [Ib, Il, Ih, Ij], [Ib, Il, Ih, Ik], [Ib, Im, Ih, Ii], [Ib, Im, Ih, Ij], [Ib, Im, Ih, Ik], [Ic, Il, Ih, Ii], [Ic, Il, Ih, Ij], [Ic, Il, Ih, Ik], [Ic, Im, Ih, Ii], [Ic, Im, Ih, Ij], [Ic, Im, Ih, Ik]$  が挙げられる。

一般式(II)で示される化合物の $R^5-R^9$ 及びXにおいて、好ましい置換基の群を(I Ia)～(II m)で示す。

$R^5$ は、(II a) $-C(=O)-NH-Y^3-R^a$ で、 $Y^3$ が単結合又は置換されていてもよいアルキレン、および $R^a$ が置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式基又はアシル、(II b) $-C(=O)-NH-Y^3-R^a$ で、 $Y^3$ が単結合又は置換されていてもよいアルキレン、および $R^a$ が置換されていてもよい炭素環式基又はアシル、(II c) $-C(=O)-NH-Y^3-R^a$ で、 $Y^3$ が単結合又は置換されていてもよいアルキレン、および $R^a$ が置換されていてもよい炭素環式基。

$R^6$ は、(II d)水素原子。

$R^7$ は、(II e)水素原子または置換されていてもよいアルキル、(II f)置換されていてもよいアルキル。

$R^8$ は、(II g)水素原子または置換されていてもよいアルキル、(II h)置換されていてもよいアルキル。

$R^9$ は、(II i)置換されていてもよいアルキル又は $-Y^6-R^e$ で、 $Y^6$ が置換されていてもよいアルキレン、および $R^e$ が置換されていてもよい炭素環式基、(II j)置換されていてもよいアルキル。

Xは、(II k)酸素原子。

又は、 $R^7$ 及び $R^8$ が一緒になって、(II l)隣接する炭素原子と共に置換されていてもよい5～8員環を形成、(II m)隣接する炭素原子と共に置換されていてもよい8員環を形成。

一般式(I)で示される化合物の好ましい一群としては、 $[R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X]=[II a, II d, II e, II g, II i, II k], [II a, II d, II e, II g, II j, II k], [II a, II d, II e, II h, II i, II k], [II a, II d, II e, II h, II j, II k], [II a, II d, II f, II g, II i, II k], [II a, II d, II f, II g, II j, II k], [II a, II d, II f, II h, II i, II k], [II a, II d, II f, II h, II j, II k], [II b, II d, II e, II g, II i, II k], [II b, II d, II e, II g, II j, II k], [II b, II d, II e, II h, II i, II k], [II b, II d, II e, II h, II j, II k], [II b, II d, II f, II g, II i, II k], [II b, II d, II f, II g, II j, II k], [II b, II d, II f, II h, II i, II k], [II b, II d, II f, II h, II j, II k],、又は $[R^5, R^6, R^7-R^8, R^9, X]=[II b, II d, II l, II i, II k], [II c, II d, II e, II g, II i, II k], [II c, II d, II e, II g, II j, II k], [II c, II d, II e, II h, II i, II k], [II c, II d, II e, II h, II j, II k], [II c, II d, II f, II g, II i, II k], [II c, II d, II f,$$



IIg, IIj, IIk], [IIc, IId, IIe, IIh, Iii, IIk], [IIc, IId, IIe, IIh, IIj, IIk]が挙げられる。

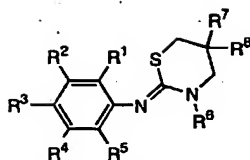
[0008] 溶媒和物としては、本発明化合物又はその製薬上許容される塩の溶媒和物を意味し、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、一水和物、二水和物等が挙げられる。

式(I)で示される化合物としては、WO 01/19807又はWO 02/072562記載の化合物が挙げられ、以下の表に記載の化合物が好ましい。

[0009] [表1]

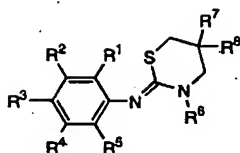
	構造式		構造式
I-3		I-9	
I-4		I-10	
I-5		I-11	
I-8		I-12	

[表2]



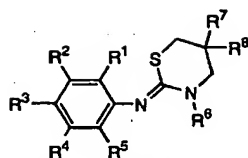
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I-16	H	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-17	F	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-18	Cl	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-19	Me	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-20	Et	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-21	Pr	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-22	Bu	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-23	Bu <sup>o</sup>	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-24	Bu <sup>t</sup>	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-25	Ph	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-26	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-27	OMe	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-28	OEt	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-29	OPr <sup>i</sup>	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-30	SMe	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-31	SEt	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-32	SPr <sup>i</sup>	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-33	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-34	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-35	H	H	Cl	H	H	COSEt	Me	Me
I-36	H	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	COSEt	Me	Me
I-37	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	COSEt	Me	Me
I-38	Me	Me	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-39	Me	H	Me	H	H	COSEt	Me	Me
I-40	Me	H	H	Me	H	COSEt	Me	Me
I-41	Me	H	H	H	Me	COSEt	Me	Me
I-42	H	Me	Me	H	H	COSEt	Me	Me
I-43	H	Me	H	Me	H	COSEt	Me	Me
I-44	Me	H	Cl	H	H	COSEt	Me	Me
I-45	Cl	H	Me	H	H	COSEt	Me	Me
I-46	Pr <sup>i</sup>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	COSEt	Me	Me

[表3]



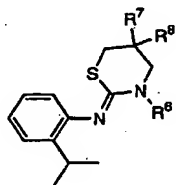
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I-47	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	NO <sub>2</sub>	COSEt	Me	Me
I-48	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	COSEt	Me	Me
I-49	Pr	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
I-50	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
I-51	Bu <sup>o</sup>	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
I-52	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	COSMe	Me	Me
I-53	H	OMe	OMe	H	H	COSMe	Me	Me
I-54	H	-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	COSMe	Me	Me
I-55	H	OMe	OMe	OMe	H	COSMe	Me	Me
I-56	Et	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-57	Bu <sup>o</sup>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-58	CH <sub>2</sub> OMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-59	CH(Me)O Me	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-60	OMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-61	OEt	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-62	SMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-63	SEt	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-64	SPR <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-65	SOMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-66	SO <sub>2</sub> Me	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-67	SOEt	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-68	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-69	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-70	H	H	Cl	H	H	CSSMe	Me	Me
I-71	Me	H	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-72	Me	H	H	Me	H	CSSMe	Me	Me
I-73	Me	H	H	H	Me	CSSMe	Me	Me
I-74	H	Me	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-75	H	Me	H	Me	H	CSSMe	Me	Me
I-76	OMe	OMe	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-77	H	OMe	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-78	OMe	H	H	OMe	H	CSSMe	Me	Me

[表4]



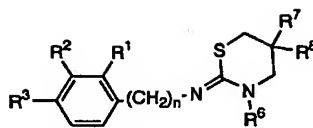
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I-79	OMe	H	OMe		H	CSSMe	Me	Me
I-80	H	-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	CSSMe	Me	Me
I-81	Pr <sup>i</sup>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	CSSMe	Me	Me
I-82	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	NO <sub>2</sub>	CSSMe	Me	Me
I-83	H	OMe	OMe	OMe	H	CSSMe	Me	Me
I-84	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-85	Bu <sup>s</sup>	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-86	OEt	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-87	SMe	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-88	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-118	H	OEt	OEt	H	H	CSSMe	Me	Me
I-119	OMe	H	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-120	OMe	H	H	Me	H	CSSMe	Me	Me
I-121	H	OMe	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-122	Me	Me	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-123	N(Me)Ac	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me

[表5]



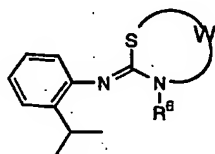
	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>		R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I-90	COOMe	Me	Me	I-98	CSSPr	Me	Me
I-91	COOPr	Me	Me	I-99	CSSPr <sup>i</sup>	Me	Me
I-96	CSOEt	Me	Me	I-100	CSSBn	Me	Me

[表6]



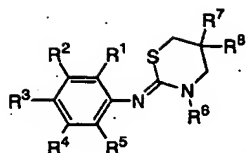
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I-101	H	H	Cl	1	COSEt	Me	Me
I-102	H	H	Cl	1	CSSMe	Me	Me
I-103	Cl	H	Cl	2	COSEt	Me	Me
I-104	Cl	H	Cl	2	CSSMe	Me	Me

[表7]



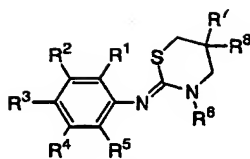
	R <sup>6</sup>	W
I-109	COSEt	
I-116	CSSMe	
I-117	CSSMe	

[0010] [表8]



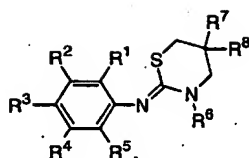
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I-124	H	H	OEt	H	H	CSSMe	Me	Me
I-125	H	OEt	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-126	H	H	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-127	H	OMe	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-128	H	OEt	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-129	H	OPr	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-130	H	OEt	OEt	H	H	CSSMe	Me	Me
I-131	H	H	OPr	H	H	CSSMe	Me	Me
I-132	H	OPr	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-133	H	H	OBu	H	H	CSSMe	Me	Me
I-134	H	OBu	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-135	H	OMe	OEt	H	H	CSSMe	Me	Me
I-136	H	OMe	OPr	H	H	CSSMe	Me	Me
I-137	H	OBu	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-138	H	H	OPr	H	H	CSSMe	Me	Me
I-139	H	OPr	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-140	H	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-141	F	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-142	Cl	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-143	H	Cl	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-144	Me	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-145	H	Me	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-146	H	H	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-147	H	Bu	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-148	H	H	Bu	H	H	CSSMe	Me	Me
I-149	Bu	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-150	H	H	Et	H	H	CSSMe	Me	Me
I-151	H	Et	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-152	H	H	F	H	H	CSSMe	Me	Me
I-153	H	F	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-154	H	H	Pr	H	H	CSSMe	Me	Me
I-155	H	H	Morpholino	H	H	CSSMe	Me	Me
I-156	H	Ac	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-157	H	H	Br	H	H	CSSMe	Me	Me
I-158	H	Br	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-159	Br	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-160	H	C(Me)=NOMe	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-161	H	H	Ac	H	H	CSSMe	Me	Me
I-162	H	H	C(Me)=NOMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-163	OPr	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-164	Pr	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-165	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me

[表9]



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I-166	H	H	OPh	H	H	CSSMe	Me	Me
I-167	H	H	Pr	H	H	CSSMe	Me	Me
I-168	H	H	Bu <sup>t</sup>	H	H	CSSMe	Me	Me
I-169	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-170	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	CSSMe	Me	Me
I-171	Pr <sup>i</sup>	H	NHAc	H	H	CSSMe	Me	Me
I-172	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	NHAc	CSSMe	Me	Me
I-173	H	COOMe	H	H	OMe	CSSMe	Me	Me
I-174	Morpholino	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-175	H	Morpholino	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-176	Pr <sup>i</sup>	H	H	CO OEt	H	CSSMe	Me	Me
I-177	H	H	Piperidino	H	H	CSSMe	Me	Me
I-178	Pyrrolidino	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-179	H	SMe	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-180	H	H	SMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-181	OCF <sub>3</sub>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-182	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-183	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	CSSMe	Me	Me
I-184	H	H	3-Pyridyl	H	H	CSSMe	Me	Me
I-185	H	3-Pyridyl	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-186	3-Pyridyl	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-187	OPh	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-188	H	OEt	OEt	H	H	COOMe	Me	Me
I-189	OMe	H	H	H	H	COOMe	Me	Me
I-190	H	H	Et	H	H	COOMe	Me	Me
I-191	H	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	COOMe	Me	Me
I-192	OMe	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
I-193	H	H	Et	H	H	COSMe	Me	Me
I-194	H	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	COSMe	Me	Me
I-195	H	H	OEt	H	H	COSMe	Me	Me
I-196	H	OMe	OEt	H	H	COSMe	Me	Me
I-197	H	Piperidino	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-198	H	H	NEt <sub>2</sub>	H	H	CSSMe	Me	Me
I-199	OMe	H	COOMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-200	H	2-Oxo pyrrolidino	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-201	H	OPh	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-202	H	H	Ph	H	H	CSSMe	Me	Me
I-203	Ph	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-204	H	Ph	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-205	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSOMe	Me	Me
I-206	Pr <sup>i</sup>	H	I	H	H	CSSMe	Me	Me
I-207	OMe	H	(Morpholi no)CO	H	H	CSSMe	Me	Me

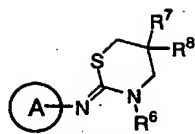
[表10]



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I-208	H	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	CSSMe	Me	Me
I-209	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-210	N(Me)Et	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-211	N(Me)Pr	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-212	NEt <sub>2</sub>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-213	F	H	H	H	F	CSSMe	Me	Me
I-214	Pr <sup>i</sup>	H	Cl	H	H	CSSMe	Me	Me
I-215	NMe <sub>2</sub>	Me	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-216	NMe <sub>2</sub>	H	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-217	NMe <sub>2</sub>	H	H	Me	H	CSSMe	Me	Me
I-218	NMe <sub>2</sub>	H	H	Cl	H	CSSMe	Me	Me
I-219	Me	H	H	H	Me	CSSMe	Me	Me
I-220	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-221	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-222	NMe <sub>2</sub>	H	Me	H	H	CSSEt	Me	Me
I-223	H	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	CSSEt	Me	Me
I-224	OMe	H	CONHMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-225	OCHF <sub>2</sub>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-226	H	OCHF <sub>2</sub>	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-227	H	NEt <sub>2</sub>	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-228	NMe <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	CSSMe	Me	Me
I-229	NMe <sub>2</sub>	H	F	H	H	CSSMe	Me	Me
I-230	NMe <sub>2</sub>	H	H	F	H	CSSMe	Me	Me
I-231	NMe <sub>2</sub>	H	Et	H	H	CSSMe	Me	Me
I-232	NMe <sub>2</sub>	H	H	Et	H	CSSMe	Me	Me
I-233	NMe <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	CSSEt	Me	Me
I-234	NMe <sub>2</sub>	H	F	H	H	CSSEt	Me	Me
I-235	NMe <sub>2</sub>	H	Et	H	H	CSSEt	Me	Me
I-236	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSBu <sup>t</sup>	Me	Me
I-237	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSBu <sup>t</sup>	Me	Me
I-239	Me	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-240	NMe <sub>2</sub>	OMe	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-241	H	NMe <sub>2</sub>	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-242	NMe <sub>2</sub>	Cl	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-243	H	NMe <sub>2</sub>	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-244	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSEt	Et	Et

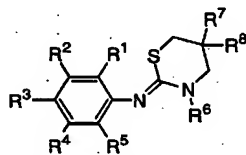
[表11]





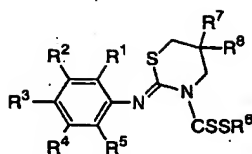
	A	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I-249		CSSMe	Me	Me
I-250		CSSMe	Me	Me
I-251		CSSMe	Me	Me
I-252		CSSMe	Me	Me
I-253		CSSMe	Me	Me
I-254		CSSMe	Me	Me
I-255		CSSMe	Me	Me
I-256		CSSMe	Me	Me
I-257		CSSMe	Me	Me
I-258		CSSMe	Me	Me
I-259		CSSMe	Me	Me
I-260		CSSMe	Me	Me
I-261		CSSMe	Me	Me

[表12]



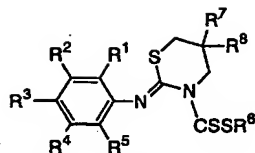
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I-262	NMe <sub>2</sub>	H	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-263	NMe <sub>2</sub>	H	H	OMe	H	CSSMe	Me	Me
I-264	Me	NEt <sub>2</sub>	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-265	H	NEt <sub>2</sub>	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-266	H	NEt <sub>2</sub>	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-267	Bu <sup>n</sup>	H	H	H	H	CSSMe	Et	Et
I-268	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSMe	Pr	Pr
I-269	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
I-270	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	

[0011] [表13]



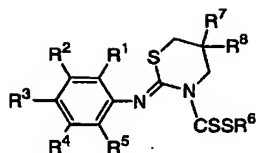
No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
II-1	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	Allyl	Me	Me
II-2	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	Propargyl	Me	Me
II-3	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CN	Me	Me
II-4	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me
II-5	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH=CHMe	Me	Me
II-6	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH=CMe <sub>2</sub>	Me	Me
II-7	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	Me	Me
II-8	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> COMe	Me	Me
II-9	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	Me	Me
II-10	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	Me	Me
II-11	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	Me
II-12	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Pr	Me	Me
II-13	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Pr <sup>i</sup>	Me	Me
II-14	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Me	Me
II-15	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	Me	Me
II-16	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	Me	Me
II-17	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	Me
II-18	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH(Me)CO <sub>2</sub> Me	Me	Me
II-19	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	Me
II-20	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	Me	Me
II-21	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONMe <sub>2</sub>	Me	Me
II-22	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CON(Me)OMe	Me	Me
II-23	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me
II-24	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOMe	Me	Me
II-25	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPh	Me	Me
II-26	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH=CH <sub>2</sub>	Me	Me
II-27	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H		Me	Me
II-28	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H		Me	Me
II-29	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H		Me	Me
II-30	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H		Me	Me
II-31	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H		Me	Me
II-32	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H		Me	Me
II-33	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H		Me	Me

[表14]



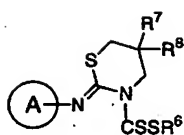
No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
II-34	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H		Me	Me
II-35	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H		Me	Me
II-36	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H		Me	Me
II-37	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H		Me	Me
II-38	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H		Me	Me
II-39	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	Allyl	Et	Et
II-40	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Et	Et
II-41	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Pr <sup>i</sup>	Et	Et
II-42	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Et	Et
II-43	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Et	Et
II-44	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH=CHMe	Et	Et
II-45	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH=CMe <sub>2</sub>	Et	Et
II-46	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	Et	Et
II-47	Bu <sup>s</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	Me
II-48	Bu <sup>s</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Me	Me
II-49	Bu <sup>s</sup>	H	H	H	H	Allyl	Et	Et
II-50	Bu <sup>s</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOMe	Et	Et
II-51	Bu <sup>s</sup>	H	H	H	H		Et	Et
II-52	H	H	Et	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	Me
II-53	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	Me
II-54	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	Me
II-55	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	Me
II-56	H	NEt <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	Me
II-57	H	H	Et	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Me	Me
II-58	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Me	Me
II-59	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Me	Me
II-60	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Me	Me
II-61	H	NEt <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Me	Me
II-62	H	NEt <sub>2</sub>	H	H	H	Allyl	Me	Me
II-63	Me	NEt <sub>2</sub>	H	H	H	Allyl	Me	Me
II-64	Me	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	Allyl	Me	Me
II-65	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	Allyl	Et	Et
II-66	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Et	Et
II-67	OMe	H	H	H	H	Allyl	Et	Et
II-68	OMe	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Et	Et
II-69	H	H	Et	H	H	Allyl	Et	Et

[表15]



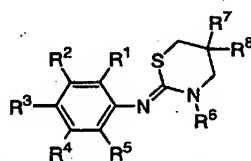
No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
II-70	H	H	Et	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Et	Et
II-71	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	Allyl	Et	Et
II-72	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Et	Et
II-73	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> OMe	Et	Et
II-74	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-75	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-76	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-77	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-78	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-79	OMe	H	H	H	H	Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-80	OMe	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-81	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-82	H	H	Et	H	H	Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-83	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-84	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
II-85	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
II-86	OMe	H	H	H	H	Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
II-87	OMe	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
II-88	H	H	Et	H	H	Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
II-89	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
II-90	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
II-91	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
II-92	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
II-93	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
II-94	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	Et	Et

[表16]



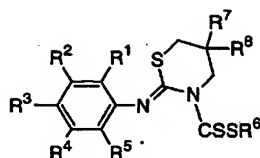
	A	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
II-95		Allyl	Me	Me
II-96		CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Me	Me
II-97		CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Me	Me
II-98		Allyl	Et	Et
II-99		CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Et	Et
II-100		Allyl	Et	Et
II-101		Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-102		CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-103		Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-104		Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
II-105		Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	

[表17]



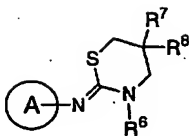
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
II-113	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> Ph)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	

[表18]



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
II-114	H	SMe	H	H	H	Allyl	Et	Et
II-115	H	SMe	H	H	H	Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-116	H	SMe	H	H	H	Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
II-117	H	H	SMe	H	H	Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-118	H	H	SMe	H	H	Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
II-119	OMe	H	Et	H	H	Allyl	Me	Me
II-120	OMe	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	Allyl	Me	Me
II-121	Pr <sup>i</sup>	H	OMe	H	H	Allyl	Me	Me
II-122	Pr <sup>i</sup>	H	OEt	H	H	Allyl	Me	Me
II-123	H	OEt	OEt	H	H	Allyl	Me	Me
II-124	H	OPr	OPr	H	H	Allyl	Me	Me
II-125	H	OMs	OEt	H	H	Allyl	Me	Me
II-126	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt	H	H	Allyl	Me	Me
II-127	H	OMe	OEt	H	H	Allyl	Et	Et
II-128	H	OEt	OEt	H	H	Allyl	Et	Et
II-129	H	OEt	OPr	H	H	Allyl	Et	Et
II-130	H	OMs	OPr	H	H	Allyl	Et	Et
II-131	H	OPr	OPr	H	H	Allyl	Et	Et
II-132	H	OPr <sup>i</sup>	OPr	H	H	Allyl	Et	Et
II-133	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	H	Allyl	Me	Me
II-134	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
II-135	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
II-136	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Et)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
II-137	F	H	F	H	H	Allyl	Me	Me
II-138	H	Cl	Cl	H	H	Allyl	Me	Me
II-139	Me	H	Cl	H	H	Allyl	Me	Me
II-140	Cl	H	Me	H	H	Allyl	Me	Me
II-141	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	H	H	Allyl	Me	Me
II-142	H	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-143	H	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
II-144	H	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	Allyl	Et	Et
II-145	H	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Et	Et
II-146	H	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	Allyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
II-147	OMe	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Pr	Pr
II-148	OMe	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Pr <sup>i</sup>	Pr <sup>i</sup>
II-149	OMe	H	H	H	H	Allyl	Pr	Pr
II-150	Bu <sup>s</sup>	H	H	H	H	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	

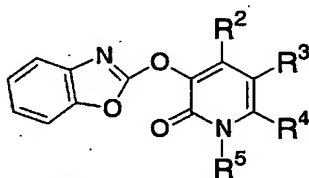
[表19]



	A	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
II-151		CSSCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
II-152		CSSCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	Et	Et
II-153		COSMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
II-154		COSMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	

[0012] 式(II)で示される化合物としては、WO 02/053543記載の化合物が挙げられ、以下の表に記載の化合物が好ましい。

[表20]

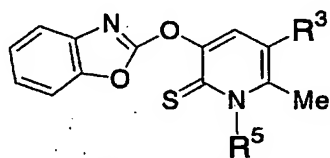


化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
1-001	H	Me	Me	Me
1-002	H	Me	Me	Et
1-003	H	Me	Me	nPr
1-004	H	Me	Me	nBu
1-005	H	Me	Me	Bn
1-006	H		H	nBu
1-007	H		H	nBu
1-008	H		H	nBu
1-009	H		H	nBu
1-010	Me	H	Me	nBu
1-011		H	Me	nBu

[表21]

化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
1-012		1-016	
1-013		1-017	
1-014		1-019	
1-015			

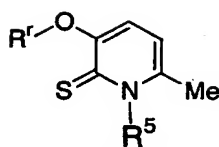
[表22]



化合物 No.	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	化合物 No.	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
2-001	Me	Me	2-008	Me	Bn
2-002	Me	Et	2-009	Et	Me
2-003	Me	nPr	2-010	Et	Et
2-004	Me	nBu	2-011	Et	nPr
2-005	Me	iBu	2-012	Et	nBu
2-006	Me	nPent	2-013	Et	Bn
2-007	Me	nHexyl			

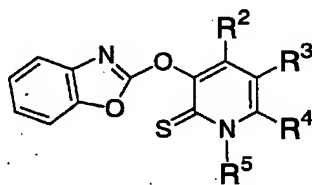
[表23]





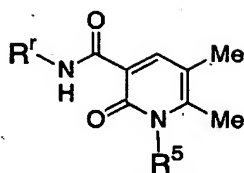
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>
2-014		Me	2-022		nBu
2-015		nBu	2-023		nBu
2-016		nBu	2-024		nBu
2-017	Ac	nBu	2-025		nBu
2-018	H	nBu	2-026	nBu	nBu
2-019		nBu	2-027		nBu
2-020	H <sub>3</sub> C-SO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	nBu	2-028	EtO <sub>2</sub> C-	nBu
2-021		nBu	2-029		nBu

[表24]



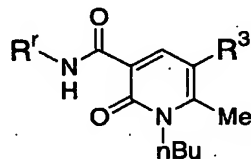
化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
2-030	H	H	H	iPr
2-031	Me	H	H	nPr
2-032	-CH <sub>2</sub> OMe	H	H	nPr
2-033	H	H	H	nBu
2-034	Me	H	H	nBu
2-035	H	Me	H	nBu
2-036	H	Br	H	nBu
2-037	H		H	nBu

[0013] [表25]



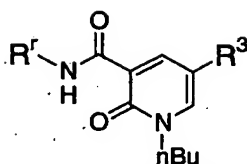
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>	化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>
3-001		Me	3-009		nBu
3-002		Me	3-010		nBu
3-003		Et	3-011		nHexyl
3-004		Et	3-012		nHexyl
3-005		nPr	3-013		Bn
3-006		nPr	3-014		Bn
3-007		iPr	3-015		Ph
3-008		iPr	3-016		Ph

[表26]



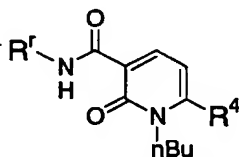
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>3</sup>	化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>3</sup>
3-033		nBu	3-038		I
3-034		nBu	3-039		
3-035		nPentyl	3-040		
3-036		nPentyl	3-044		CF <sub>3</sub>
3-037		I			

[表27]



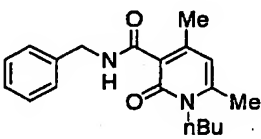
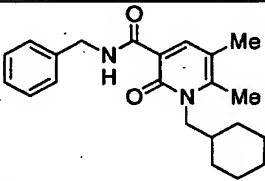
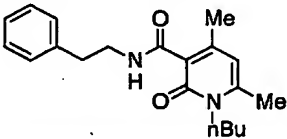
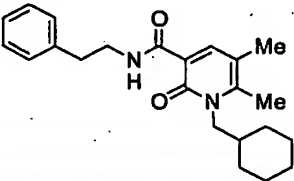
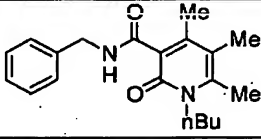
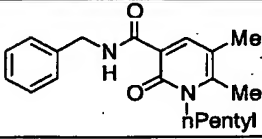
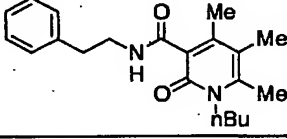
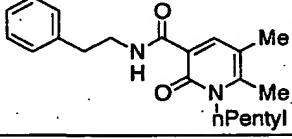
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>3</sup>	化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>3</sup>
3-061	n-Hexyl		3-068		
3-062			3-069		
3-063			3-070	nBuO	H
3-064			3-071		H
3-065			3-072		CF <sub>3</sub>
3-066			3-073		
3-067		I	3-074		

[表28]

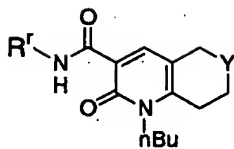


化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>4</sup>	化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>4</sup>
3-081		Me	3-084		nHexyl
3-082		nPentyl	3-085		nHexyl
3-083		nPentyl			

[表29]

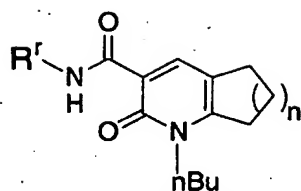
化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
3-105		3-109	
3-106		3-110	
3-107		3-111	
3-108		3-112	

[0014] [表30]



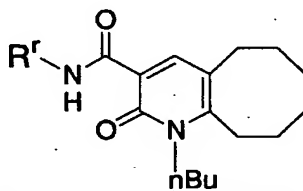
化合物 No.	R <sup>f</sup>	Y	化合物 No.	R <sup>f</sup>	Y
4-001		-CH <sub>2</sub> -	4-014		
4-002		-CH <sub>2</sub> -	4-015		
4-003		-CH <sub>2</sub> -	4-016		
4-004		-CH <sub>2</sub> -	4-017		
4-005		-CH <sub>2</sub> -	4-018		
4-006		-CH <sub>2</sub> -	4-019		
4-007		-CH <sub>2</sub> -	4-020		
4-008		-CH <sub>2</sub> -	4-021		
4-009		-CH <sub>2</sub> -	4-022		
4-010		-O-	4-023		
4-011		-O-	4-024		
4-012		-O-	4-025		
4-013			4-026		

[表31]



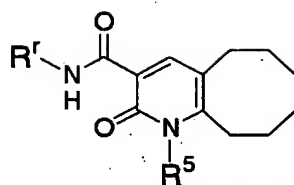
化合物 No.	R'	n	化合物 No.	R'	n
4-051		1	4-057		3
4-052		1	4-058		3
4-053		3	4-059		3
4-054		3	4-060		3
4-055		3	4-061		6
4-056		3	4-062		6

[表32]



化合物 No.	R'	化合物 No.	R'
4-101		4-104	
4-102		4-105	
4-103			

[表33]



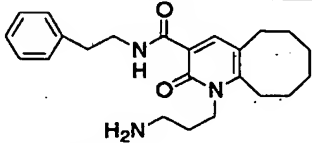
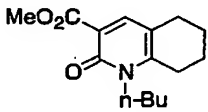
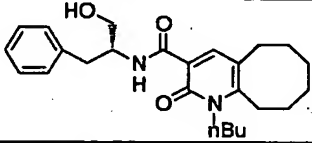
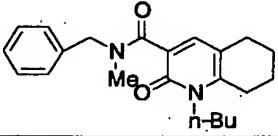
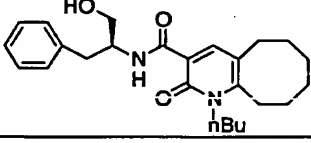
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>	化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>
4-301			4-306		
4-302			4-307		
4-303			4-308		
4-304			4-309		
4-305			4-310		

[0015] [表34]

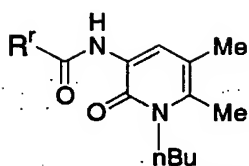
化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
4-311		4-321	
4-312		4-322	
4-313		4-323	
4-314		4-324	
4-315		4-325	
4-316		4-326	
4-317		4-327	
4-318		4-328	
4-319		4-329	
4-320		4-330	

[表35]



化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
4-331		4-505	
4-332		4-506	
4-333			

[表36]

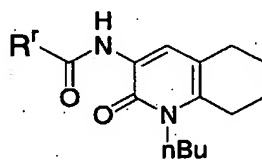


化合物 No.	R <sup>r</sup>	化合物 No.	R <sup>r</sup>
5-001	Me	5-011	
5-002		5-012	
5-003		5-013	
5-004		5-014	
5-005		5-015	nBuO-
5-006		5-016	
5-007		5-017	BnO-
5-008		5-018	
5-009		5-019	
5-010		5-020	

[表37]

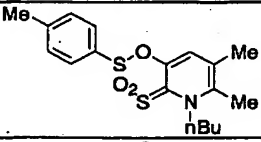
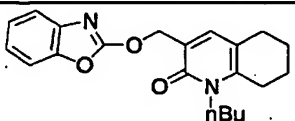
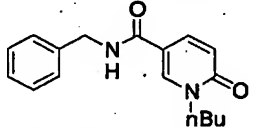
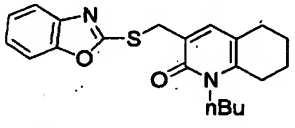
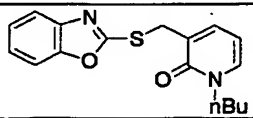
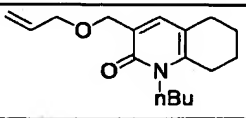
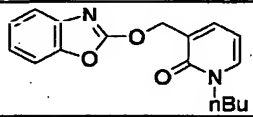
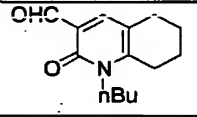
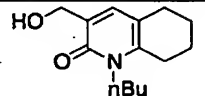
化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
5-101		5-104	
5-102		5-105	
5-103		5-106	

[表38]

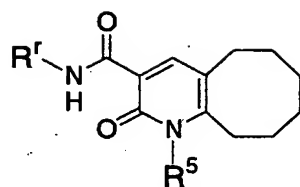


化合物 No.	R <sup>f</sup>	化合物 No.	R <sup>f</sup>
6-001		6-005	
6-002		6-006	
6-003		6-007	
6-004			

[0016] [表39]

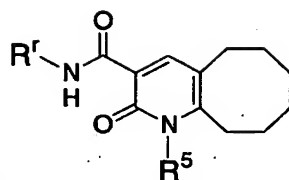
化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
7-002		7-020	
7-007		7-021	
7-008		7-022	
7-009		7-023	
7-019			

[表40]



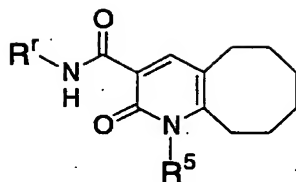
化合物 No.	R <sup>f</sup>	R <sup>5</sup>
10-001		nBu
10-002		nBu
10-003		nBu
10-004		nBu
10-005		nBu
10-006		nBu
10-007		nBu
10-008		nBu
10-009		nBu
10-010		nBu
10-011		nBu
10-012		nBu
10-013		nBu

[表41]



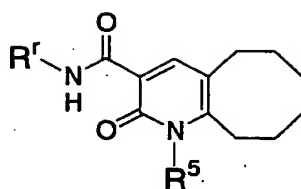
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>
10-014		nBu
10-015		nBu
10-016		nBu
10-017		nBu
10-018		nBu
10-019		nBu
10-020		nBu
10-021		nBu
10-022		nBu
10-023		nBu
10-024	H-	nBu

[表42]



化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>
10-025		nBu
10-026		nBu
10-027		nBu
10-028		nBu
10-029		nBu
10-030		
10-031		
10-032		nBu
10-033		nBu
10-034		nBu
10-035		nBu
10-036		nBu
10-037	Me	nBu
10-038	Et	nBu
10-039	iPr	nBu
10-040	tBu	nBu

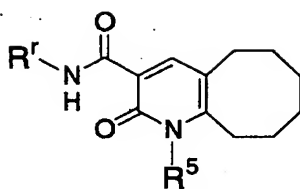
[表43]



化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>
10-041		nBu
10-042		nBu
10-043		nBu
10-045		nBu
10-046		nBu
10-047		nBu
10-048		nBu
10-049		nBu
10-050		nBu
10-051		nBu
10-052		nBu
10-053		nBu
10-054		nBu

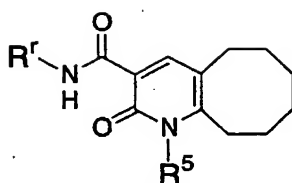
[表44]





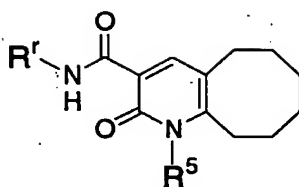
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>
10-055		nBu
10-056		nBu
10-057		nBu
10-058		nBu
10-059		nBu
10-060		nBu
10-061		nBu
10-062		nBu <sub>o</sub>
10-063		nBu
10-064		nBu
10-065		Bu

[表45]



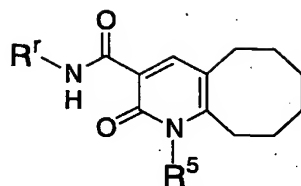
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>
10-066		Bu
10-067		Bu
10-068		Me-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
10-069		Me-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
10-070		nBu
10-071		nBu
10-072		nBu
10-073		nBu
10-074		nBu
10-075		nBu
10-076		nBu

[表46]



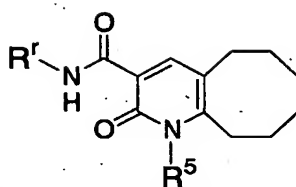
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>
10-077		nBu
10-078		nBu
10-079		nBu
10-080		nBu
10-081		nBu
10-082		nBu
10-083		nBu
10-084		nBu
10-085		nBu
10-086		nBu

[表47]



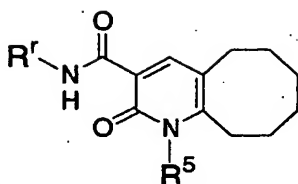
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>
10-087		nBu
10-088		nBu
10-089		nBu
10-090		nBu
10-091		nBu
10-092		nBu
10-093		nBu
10-094		nBu
10-095		nBu
10-096		nBu
10-097		nBu

[表48]



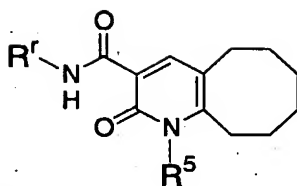
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>
10-098		nBu
10-099		nBu
10-100		nBu
10-101		
10-102		
10-103		nBu
10-104		nBu
10-105		nBu
10-106		
10-107		
10-108		nBu
10-109		nBu

[表49]



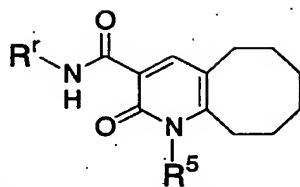
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>
10-110		nBu
10-111		nBu
10-112		nBu
10-113		nBu
10-114		nBu
10-115		nBu
10-116		nBu
10-117		Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
10-118		MsO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
10-119		AcS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
10-120		N <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
10-121		CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
10-122		AcHN-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
10-123		nBu
10-124		BzHN-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -

[表50]



化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>
10-125		
10-126		
10-127		
10-128		nBu
10-129		nBu
10-130		nBu
10-131		nBu
10-132		nBu
10-133		nBu
10-134		MsHN
10-135		
10-136		nBu
10-137		nBu

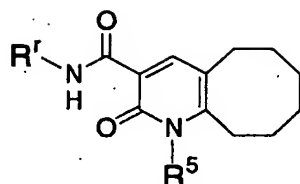
[表51]



化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>
10-138		
10-139		
10-140		
10-141		
10-142		
10-143		
10-144		
10-145		
10-146		
10-147		
10-148		
10-149		

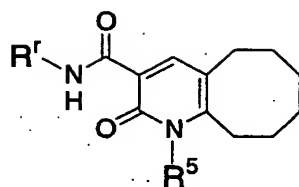
[表52]





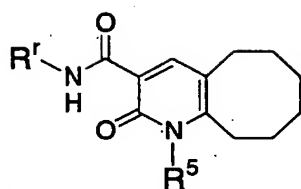
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>s</sup>
10-150		
10-151		nBu
10-152		nBu
10-153		
10-157		AcS
10-158		N3
10-159		AcHN
10-160		MsHN
10-161		
10-162		nBu
10-163		nBu
10-164		OHC
10-165		

[表53]



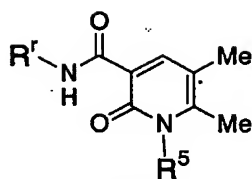
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>
10-165		
10-166		
10-167		
10-168		
10-169		
10-170		
10-171		
10-172		
10-173		
10-174		
10-175		nBu
10-176		nBu
10-177		nBu

[表54]



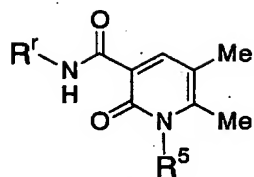
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>
10-178		nBu
10-179		nBu
10-180		nBu

[0017] [表55]



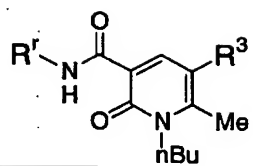
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>
11-001		nBu
11-002		Bn
11-003		
11-004		
11-005		
11-006		
11-007		nBu
11-008		nBu
11-009		
11-010		
11-011		

[表56]



化合物 No.	R'	R <sup>5</sup>
11-012		
11-013		
11-014		
11-015		
11-016		
11-017		
11-018		
11-019		
11-020		
11-021		
11-022		
11-023	H	nBu
11-024		
11-025		Bn

[表57]



化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>s</sup>
12-001		
12-003		Et.
12-004		Et

[0018] [表58]

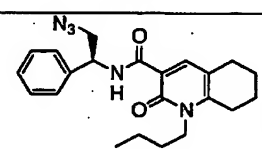
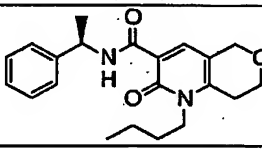
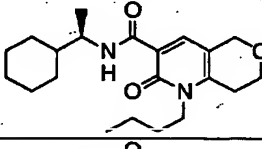
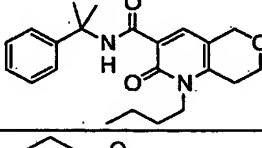
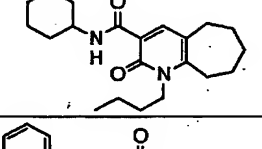
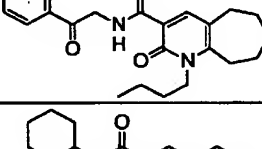
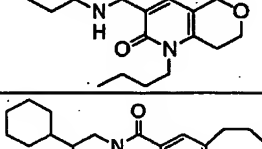
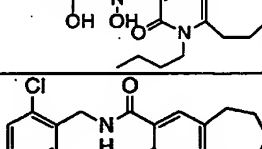
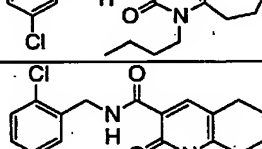
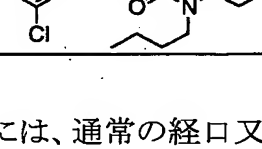
化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
13-001		13-011	
13-002		13-012	
13-003		13-013	
13-004		13-014	
13-005		13-015	
13-006		13-016	
13-007		13-017	
13-008		13-018	
13-009		13-019	
13-010		13-020	

[表59]

化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
13-021		13-031	
13-022		13-032	
13-023		13-033	
13-024		13-034	
13-025		13-035	
13-026		13-036	
13-027		13-037	
13-028		13-038	
13-029		13-039	
13-030		13-040	

[表60]



化合物 No.	構造
13-041	
13-042	
13-043	
13-044	
13-045	
13-046	
13-047	
13-048	
13-049	
13-050	

[0019] 本発明化合物を治療に用いるには、通常の経口又は非経口投与用の製剤として製剤化する。本発明化合物を含有する医薬組成物は、経口及び非経口投与のための剤形をとることができる。即ち、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの

経口投与製剤、あるいは、静脈注射、筋肉注射、皮下注射などの注射用溶液又は懸濁液、吸入薬、点眼薬、点鼻薬、坐剤、もしくは軟膏剤などの経皮投与用製剤などの非経口投与製剤とすることもできる。

活性成分として使用する化合物のカンナビノイド受容体1型アゴニスト作用が弱く、カンナビノイド受容体2型アゴニスト作用が強い場合、いかなる製剤としても使用することができる。特に、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与製剤として使用することができる。なお、活性成分として使用する化合物のカンナビノイド受容体1型アゴニスト作用が強い場合は、局所的に投与することが好ましく、特に軟膏剤、クリーム、ローション等の製剤が好ましい。

これらの製剤は当業者既知の適当な担体、賦形剤、溶媒、基剤等を用いて製造することができる。例えば、錠剤の場合、活性成分と補助成分と一緒に圧縮又は成型する。補助成分としては、製剤的に許容される賦形剤、例えば結合剤（例えば、トウモロコシでん粉等）、充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース等）、崩壊剤（例えば、でん粉グリコール酸ナトリウム等）又は滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）などが用いられる。錠剤は、適宜、コーティングしてもよい。シロップ剤、液剤、懸濁剤などの液体製剤の場合、例えば、懸濁化剤（例えば、メチルセルロース等）、乳化剤（例えば、レシチン等）、保存剤などを用いる。注射用製剤の場合、溶液、懸濁液又は油性もしくは水性乳濁液の形態のいずれでもよく、これらは懸濁安定剤又は分散剤などを含有していてもよい。吸入剤として使用する場合は吸入器に適応可能な液剤として、点眼剤として使用する場合も液剤又は懸濁化剤として用いる。

本発明化合物の投与量は、投与形態、患者の症状、年令、体重、性別、あるいは併用される薬物（あるとすれば）などにより異なり、最終的には医師の判断に委ねられるが、経口投与の場合、体重1kgあたり、1日0.01〜100mg、好ましくは0.01〜10mg、より好ましくは0.1〜10mg、非経口投与の場合、体重1kgあたり、1日0.001〜100mg、好ましくは0.001〜1mg、より好ましくは0.01〜1mgを投与する。これを1〜4回に分割して投与すればよい。

発明を実施するための最良の形態

[0020] 式(I)で示される化合物は、WO 01/19807又はWO 02/072562記載の製造

法に従って製造することができる。式(II)で示される化合物は、WO 02/053543記載の製造法に従って製造することができる。

## 実施例

### [0021] 試験例

試験例1、2及び3 BNラット抗原誘発気道過敏性亢進及、炎症性細胞浸潤及び粘液分泌に及ぼす影響(急性モデル)

BNラット抗原誘発気道過敏性亢進:水酸化アルミニウムゲル(1 mg)と卵白アルブミン(0.1 mg、OVA)の混合液(1 mL)をBrown Norway(BN、日本チャールスリバー社から入手)ラットの腹腔内に注射することによって能動的に感作した。10日後、1% OVAを超音波ネブライザーにより30分間吸入チャレンジし、その24時間後、ネブタール(80 mg/kg、i. p.)麻酔下のラットにAChを低濃度より5分間隔で順次静脈内投与し、直後に生じる気道収縮反応をKonzett & Rossler法を一部改変して測定した。即ち、ラットの気管を切開し、肺側にカニューレを装着して人工呼吸器(SN-480-7、シナノ製作所)を接続後、一定の空気(一回換気量:1mL/100g、換気回数:60回/分)を肺に送って人工換気を行い、吸入パイプの側枝よりオーバーフローする空気圧を圧トランスデューサー(TP-400T、日本光電)を用いて測定し、ひずみ圧力アンプ(日本光電:AP-601G)を介してプリンター(WT-645G、日本光電)に記録した。薬物の投与(1回)は、抗原の暴露1時間前に行った。Vehicle投与のcontrol群と薬物投与群のACh収縮反曲線下面積(AUC)を比較して気道過敏性亢進抑制効果の有意差検定を行った。

化合物I-270は100 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

化合物4-320は10 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

BNラット抗原誘発気道炎症性細胞浸潤:上記実験終了後、注射用シリンジを使って気管カニューレより5 mLの生理食塩液で肺を3回洗浄し、洗浄液中の細胞数を測定する。得られた細胞の一部をCytospin3(Shandon)にて塗抹標本を作製し、MayGrunwald-Giemsa染色にて細胞を染色し、細胞分類を行い、気道炎症性細胞浸潤抑制効果の有意差検定を行った。

化合物4-320は1 mg/kg及び10 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

化合物10-051は30 mg/kg及び100 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

BNラット抗原誘発粘液分泌: 上記BNラット抗原誘発気道過敏性亢進実験終了後、注射用シリンジを使って気管カニューレより5 mLの生理食塩液で肺を3回洗浄し、得られた洗浄液を遠心分離した。その上清を用いて、以下の操作(1. ミクロタイタープレート(Immulon IV)に上清をそれぞれリン酸緩衝液で1000倍希釈し、2時間、37°Cでコーティングを行い、その後、Block Aceを用いてブロッキングを行う。2. Tween 20を0.05%含むリン酸緩衝液で洗浄後、5  $\mu$ g/mL biotinylated jacalinを150  $\mu$ L添加し1時間、37°Cでインキュベーションを行う。3. PBSTで洗浄後、1/500希釈したstreptavidin-conjugated alkaline phosphataseを150  $\mu$ L添加し、30分室温でインキュベーションを行う。4. PBSTで洗浄後、pNPP liquid substrate system 200  $\mu$ L添加する。5. 数分後、3N NaOHを100  $\mu$ L添加し反応を止め、450 nmでODを測定する)

を行い粘液分泌抑制効果の有意差検定を行った。

化合物4-320は10 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

試験例4、5及び6 BNラット抗原誘発気道過敏性亢進及、炎症性細胞浸潤及び粘液分泌に及ぼす影響(慢性モデル)

BNラット抗原誘発慢性気道過敏性亢進: 水酸化アルミニウムゲルとOVA溶液の混合液をBNラットの腹腔内に注射することにより能動感作した。12日後より1週間隔で4回、1回につきそれぞれ1% OVAまたは生理食塩液30分間を繰り返し超音波ネブライザー(オムロン: NE-U12)で吸入チャレンジして慢性的な気道過敏性亢進モデルを作製した。薬物は3回目の抗原吸入チャレンジの1時間前より1日1回8日間連続して経口投与し、最終投与の1時間後4回目の吸入チャレンジを行った。その24時間後に、気道過敏性亢進抑制の評価を試験例1と同様に行った。

化合物I-12は30 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差、100 mg/kg投与で $P < 0.05$ の有意差を示した。

化合物4-320は3 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

BNラット抗原誘発慢性気道炎症性細胞浸潤: 上記実験終了後、注射用シリンジを

使って気管カニューレより5 mLの生理食塩液で肺を3回洗浄し、洗浄液中の細胞数を測定する。得られた細胞の一部をCytospin3 (Shandon)にて塗抹標本を作製し、MayGrunwald-Giemsa染色にて細胞を染色し、細胞分類を行い、気道炎症性細胞浸潤抑制の評価を試験例2と同様に行った。

化合物I-12は100 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

化合物10-051は3 mg/kg及び30 mg/kg投与で $P < 0.05$ の有意差を示した。

BNラット抗原誘発粘液分泌: 上記BNラット抗原誘発気道過敏性亢進実験終了後、注射用シリンジを使って気管カニューレより5 mLの生理食塩液で肺を3回洗浄し、得られた洗浄液を遠心分離した。その上清を用いて、以下の操作(1. ミクロタイタープレート(Immulon IV)に上清をそれぞれリン酸緩衝液で1000倍希釈し、2時間、37°Cでコーティングを行い、その後、Block Aceを用いてブロッキングを行う。2. Tween 20を0.05%含むリン酸緩衝液で洗浄後、5  $\mu$ g/mL biotinylated jacalinを150  $\mu$ L添加し1時間、37°Cでインキュベーションを行う。3. PBSTで洗浄後、1/500希釈したstreptavidin-conjugated alkaline phosphataseを150  $\mu$ L添加し、30分室温でインキュベーションを行う。4. PBSTで洗浄後、pNPP liquid substrate system 200  $\mu$ L添加する。5. 数分後、3N NaOHを100  $\mu$ L添加し反応を止め、450 nmでODを測定する)

を行い粘液分泌抑制効果の有意差検定を行った。

試験例7、8及び9 モルモットの抗原誘発気道過敏性亢進及、炎症性細胞浸潤及び粘液分泌に及ぼす影響(急性モデル)

モルモットの抗原誘発気道過敏性亢進: 1% OVA溶液を超音波ネブライザー(オムロン: NE-U12)でエアロゾル化し、これを曝露用チャンバーに固定したモルモット(日本チャールスリバー社から入手)に1週間隔で2回それぞれ10分間無麻酔下で曝露させることによって能動的に感作した。その1週間後、1% OVAを超音波ネブライザーにより5分間吸入チャレンジした。薬物は抗原暴露の1時間前に行い、またアナフィラキシーショック死を防ぐため抗ヒスタミン薬のdiphenhydramine(10 mg/kg, i.p.)を10分前に処置した。抗原チャレンジ24時間後、ウレタン麻酔下(1.4 g/kg

、i. p. )でモルモットにAChを低濃度より5分間隔で順次静脈内投与し、直後に生じる気道収縮反応をKonzett & Rossler法を一部改変した方法で測定し、気道過敏性の評価を行った。即ち、モルモットの気管を切開し、肺側にカニューレを装着して人工呼吸器(SN-480-7、シナノ製作所)を接続後、一定の空気(一回換気量:4 mL、換気回数:60回/分)を肺に送って人工換気を行い、吸入パイプの側枝よりオーバーフローする空気圧を圧トランスデューサー(TP-400T、日本光電)を用いて測定し、ひずみ圧力アンプ(日本光電:AP-601G)を介してプリンター(WT-645G、日本光電)に記録した。薬効評価はvehicle投与のcontrol群と薬物投与群のACh気道収縮反応曲線下面積(AUC)を比較して気道過敏性亢進抑制効果の有意差検定を行った。

化合物I-12は10 mg/kg投与で $P < 0.05$ の有意差を示した。

化合物4-320は1 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差、10 mg/kg投与で $P < 0.05$ の有意差を示した。

モルモットの抗原誘発気道炎症性細胞浸潤:上記実験終了後、注射用シリンジを使って気管カニューレより10 mLの生理食塩液で肺を3回洗浄し、洗浄液中の細胞数を測定する。得られた細胞の一部をCytospin3 (Shandon)にて塗抹標本を作製し、MayGrunwald-Giemsa染色にて細胞を染色し、細胞分類を行い、気道炎症性細胞浸潤抑制効果の有意差検定を行った。

化合物I-12は10 mg/kg投与で $P < 0.05$ 有意差を示した。

化合物I-270は10 mg/kg投与で $P < 0.05$ の有意差を示した。

化合物4-320は1 mg/kg投与で $P < 0.05$ 有意差、10 mg/kg投与で $P < 0.01$ 有意差を示した。

化合物10-051は30 mg/kg投与で $P < 0.05$ 有意差を示した。

モルモットの抗原誘発粘液分泌:モルモットの抗原誘発気道過敏性亢進実験終了後、注射用シリンジを使って気管カニューレより5 mLの生理食塩液で肺を3回洗浄し、得られた洗浄液を遠心分離した。その上清を用いて、以下の操作(1. ミクロタイタープレート(Immulon IV)に上清をそれぞれリン酸緩衝液で1000倍希釈し、2時間、37°Cでコーティングを行い、その後、Block Aceを用いてブロッキングを行う。2. T

ween 20を0.05%含むリン酸緩衝液で洗浄後、5  $\mu$ g/mL biotinylated jacalinを150  $\mu$ L添加し1時間、37°Cでインキュベーションを行う。3. PBSTで洗浄後、1/500希釈したstreptavidin-conjugated alkaline phosphataseを150  $\mu$ L添加し、30分室温でインキュベーションを行う。4. PBSTで洗浄後、pNPP liquid substrate system 200  $\mu$ L添加する。5. 数分後、3N NaOHを100  $\mu$ L添加し反応を止め、450 nmでODを測定する)

を行い粘液分泌抑制効果の有意差検定を行った。

試験例10、11及び12 モルモットの抗原誘発気道過敏性亢進及、炎症性細胞浸潤及び粘液分泌に及ぼす影響(慢性モデル)

モルモットの抗原誘発気道過敏性亢進及:1% OVA溶液を超音波ネブライザー(オムロン:NE-U12)でエアロゾル化し、これを曝露用チャンバーに固定したモルモットに1週間隔で2回それぞれ10分間無麻酔下で曝露させることによって能動的に感作した。さらに、1週および2週間後に1% OVAを5分間2回吸入チャレンジした。薬物の投与は1回目チャレンジの1時間前から2回目チャレンジの1時間前まで1日1回行った。また、アフアフィラキシーショック死を防ぐため、それぞれのチャレンジ10分前に抗ヒスタミン薬のdiphenhydramine(10 mg/kg, i. p.)を処置した。24時間後の気道過敏性亢進は試験例5の場合と同様にして測定した。薬効評価はvehicle投与のcontrol群と薬物投与群のACh気道収縮反応曲線下面積(AUC)を比較して気道過敏性亢進抑制効果の有意差検定を行った。

化合物I-12は30 mg/kg投与で $P < 0.05$ 有意差を示した。

モルモットの抗原誘発気道炎症性細胞浸潤:上記実験終了後、注射用シリンジを使って気管カニューレより10 mLの生理食塩液で肺を3回洗浄し、洗浄液中の細胞数を測定する。得られた細胞の一部をCytospin3 (Shandon)にて塗抹標本作製し、MayGrunwald-Giemsa染色にて細胞を染色し、細胞分類を行い、気道炎症性細胞浸潤抑制効果の有意差検定を行った。

化合物I-12は30 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

モルモットの抗原誘発粘液分泌:モルモットの抗原誘発気道過敏性亢進実験終了後、注射用シリンジを使って気管カニューレより5 mLの生理食塩液で肺を3回洗浄

し、得られた洗浄液を遠心分離した。その上清を用いて、以下の操作(1. ミクロタイタープレート(Immulon IV)に上清をそれぞれリン酸緩衝液で1000倍希釈し、2時間、37°Cでコーティングを行い、その後、Block Aceを用いてブロッキングを行う。2. Tween 20を0.05%含むリン酸緩衝液で洗浄後、5  $\mu$ g/mL biotinylated jacalin を150  $\mu$ L添加し1時間、37°Cでインキュベーションを行う。3. PBSTで洗浄後、1/500希釈したstreptavidin-conjugated alkaline phosphataseを150  $\mu$ L添加し、30分室温でインキュベーションを行う。4. PBSTで洗浄後、pNPP liquid substrate system 200  $\mu$ L添加する。5. 数分後、3N NaOHを100  $\mu$ L添加し反応を止め、450 nmでODを測定する)

を行い粘液分泌抑制効果の有意差検定を行った。

化合物I-12は30 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

#### [0022] 試験例13 モルモット気管支拡張作用

ウレタン麻酔下(1.4 g/kg, i. p.)でモルモットにAChを低濃度より5分間隔で順次静脈内投与し、直後に生じる気道収縮反応をKonzett & Rossler法を一部改変した方法で測定した。即ち、モルモットの気管を切開し、肺側にカニューレを装着して人工呼吸器(SN-480-7、シナノ製作所)を接続後、一定の空気(一回換気量:4 mL、換気回数:60回/分)を肺に送って人工換気を行い、吸入パイプの側枝よりオーバーフローする空気圧を圧トランスデューサー(TP-400T、日本光電)を用いて測定し、ひずみ圧力アンプ(日本光電:AP-601G)を介してプリンター(WT-645G、日本光電)に記録した。薬物はAChの静注1時間前に経口投与し、AChの用量反応曲線に及ぼす影響を検討し、モルモット気管支拡張効果の有意差検定を行った。

化合物4-320は10 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

#### [0023] 製剤例

以下に示す製剤例1-8は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を意味する。

##### 製剤例1



硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する:

	用量
	(mg/カプセル)
活性成分	250
デンプン(乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	<u>10</u>
合計	460mg

#### 製剤例2

錠剤は下記の成分を用いて製造する:

	用量
	(mg/錠剤)
活性成分	250
セルロース(微結晶)	400
二酸化ケイ素(ヒューム)	10
ステアリン酸	<u>5</u>
合計	665mg

成分を混合し、圧縮して各重量665mgの錠剤にする。

#### 製剤例3

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する:

	<u>重量</u>
活性成分	0. 25
エタノール	25. 75
プロペラント22(クロロジフルオロメタン)	<u>74. 00</u>
合計	100. 00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント22の一部に加え、-30℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

#### 製剤例4

活性成分60mgを含む錠剤は次のように製造する:

活性成分	60mg
デンプン	45mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン(水中10%溶液)	4mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
滑石	<u>1mg</u>
合計	150mg

活性成分、デンプン、およびセルロースはNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をNo. 14メッシュU. S. のふるいに通す。このようにして得た顆粒を50℃で乾燥してNo. 18メッシュU. S. のふるいに通す。あらかじめNo. 60メッシュU. S. のふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150mgの錠剤を得る。

#### 製剤例5

活性成分80mgを含むカプセル剤は次のように製造する:

活性成分	80mg
デンプン	59mg
微結晶性セルロース	59mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>2mg</u>
合計	200mg

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュU. S. のふるいを通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

#### 製剤例6

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する:

活性成分	225mg
飽和脂肪酸グリセリド	<u>2000mg</u>

合計 2225mg

活性成分をNo. 60メッシュU. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ2gの型に入れて冷却する。

#### 製剤例7

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する:

活性成分	50mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg
シロップ	1. 25ml
安息香酸溶液	0. 10ml
香料	q. v.
色素	q. v.
精製水を加え合計	5ml

活性成分をNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

#### 製剤例8

静脈用製剤は次のように製造する:

活性成分	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

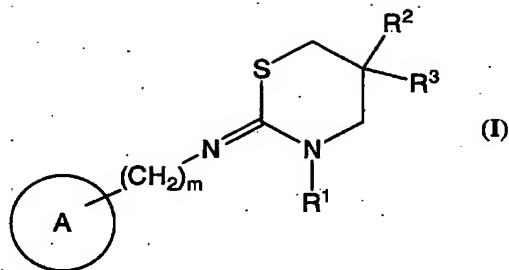
#### 産業上の利用可能性

[0024] カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有するチアジン誘導体及びピリドン誘導体が強い気道炎症性細胞浸潤抑制効果、気道過敏性亢進抑制剤効果、粘液分泌抑制効果、又は気管支拡張剤効果を示すことを見出した。

## 請求の範囲

[1] 式(I):

[化1]



(式中、 $R^1$ は式: $-C(=Z)-W-R^4$ (式中、 $Z$ は酸素原子又は硫黄原子; $W$ は酸素原子又は硫黄原子; $R^4$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル又は置換されていてもよいアルキニル)で示される基;

$R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ独立して置換されていてもよいアルキル又は置換されていてもよいシクロアルキル;又は

$R^2$ 及び $R^3$ は一緒になって置換されていてもよいヘテロ原子を介在してもよいアルキレン;

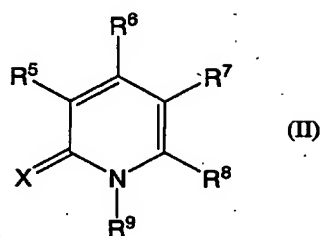
$m$ は0-2の整数;

$A$ は置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール)で示される化合物群から選択される化合物を有効成分として含有する気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤。

[2]  $R^1$ が式: $-C(=Z)-W-R^4$ (式中、 $Z$ は酸素原子又は硫黄原子; $W$ は硫黄原子; $R^4$ は置換されていてもよいアルキル又はアルケニル)で示される基であり; $R^2$ 及び $R^3$ がそれぞれ独立してアルキル、又は $R^2$ 及び $R^3$ が一緒になって置換されていてもよいアルキレンであり; $m$ が0であり; $A$ がアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、及びハロアルキルチオからなる群から選択される基で1-2箇所置換されていてもよいアリールである請求項1記載の気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤。

[3] カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、式(II):

[化2]



(式中、 $R^5$ は式： $-Y^1-Y^2-Y^3-R^a$ (式中、 $Y^1$ 及び $Y^3$ はそれぞれ独立して単結合又は置換されていてもよいアルキレン； $Y^2$ は単結合、 $-O-$ 、 $-O-SO_2-$ 、 $-NR^b-$ 、 $-NR^b-C(=O)-$ 、 $-NR^b-SO_2-$ 、 $-NR^b-C(=O)-O-$ 、 $-NR^b-C(=O)-NR^b-$ 、 $-NR^b-C(=S)-NR^b-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、又は $-C(=O)-NR^b-$ ； $R^a$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよい炭素環式基、置換されていてもよい複素環式基又はアシル； $R^b$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよいアルキル、又はアシル)で示される基；

$R^6$ は水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン原子、又はアルコキシ；

$R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン原子、置換されていてもよいフェニル、又は置換されていてもよいカルバモイル；又は、

$R^7$ 及び $R^8$ が一緒になって、隣接する炭素原子と共にヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよく置換されていてもよい5～8員環を形成していてもよく；

$R^9$ は水素原子、ヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよく置換されていてもよいアルキル又は式： $-Y^6-R^e$ (式中、 $Y^6$ は単結合、置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、又は $-SO_2-$ ； $R^e$ は置換されていてもよい炭素環式基又は置換されていてもよい複素環式基)で示される基；

Xは酸素原子又は硫黄原子)で示される化合物群から選択される化合物を有効成分として含有する気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤。

- [4]  $R^5$ が式:  $-Y^1-Y^2-Y^3-R^a$  (式中、 $Y^1$ は単結合であり; $Y^2$ は $-C(=O)-NH-$ であり; $Y^3$ は単結合又は置換されていてもよいアルキレンであり; $R^a$ は置換されていてもよい炭素環式基である)で示される基であり; $R^6$ が水素原子であり; $R^7$ がアルキル、ハロゲン原子又は置換されていてもよいフェニルであり; $R^8$ が水素原子又はアルキルであり;又は、 $R^7$ 及び $R^8$ が一緒になって、隣接する炭素原子と共に不飽和結合が介在していてもよい8員環を形成していてもよく; $R^9$ がヘテロ原子及び/又は不飽和結合が介在していてもよく置換されていてもよい炭素数3以上のアルキル又は式:  $-Y^6-R^e$  (式中、 $Y^6$ は単結合又は置換されていてもよいアルキレンであり; $R^e$ は置換されていてもよい炭素環式基である)で示される基である請求項3記載の気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤。
- [5] 気道炎症性細胞浸潤、気道過敏性亢進、粘液分泌抑、又は気管支収縮の予防及び/又は治療するための医薬を製造するための請求項1記載の式(I)又は請求項3記載式(II)で示される化合物の使用。
- [6] 請求項1記載の式(I)又は請求項3記載の式(II)で示される化合物の予防及び/又は治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、気道炎症性細胞浸潤、気道過敏性亢進、粘液分泌抑、又は気管支収縮による影響を緩和するための哺乳動物を予防及び/又は治療する方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011745

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/5415, 31/435, A61P11/04, 11/08, 29/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/5415, 31/435, A61P11/04, 11/08, 29/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/19807 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 22 March, 2001 (22.03.01), Claims 1 to 26; page 27, line 12 to page 28, line 5 & EP 1219612 A1 & CA 2384757 A	1-2, 5
Y	WO 02/72562 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 19 September, 2002 (19.09.02), Claims 1 to 19; page 29, line 21 to page 30, line 15 & EP 1375489 A1 & CA 2440186 A	1-2, 5
Y	WO 02/53543 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 11 July, 2002 (11.07.02), Claims 1 to 36; page 85, lines 4 to 23 & EP 1357111 A1	3-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
08 September, 2004 (08.09.04)

Date of mailing of the international search report  
28 September, 2004 (28.09.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011745

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Annick de Vries, The role of sensory nerve endings in nerve growth factor-induced airway hyperresponsiveness to histamine in guinea-pigs, British Journal of Pharmacology, 2001, Vol.134, pages 771 to 776	1-5
Y	Ester Fride, Cannabinoids and Cystic Fibrosis: A Novel Approach to Etiology and Therapy, Journal of Cannabis Therapeutics, 2002, Vol.2, No.1, pages 59 to 71	1-5
Y	JP 10-508870 A (Merck Frosst Canada Inc.), 02 September, 1998 (02.09.98), Claims 1 to 13 & WO 96/25397 A1 & EP 809630 A1	1-5
A	WO 02/10135 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 February, 2002 (07.02.02), Full text & EP 1306373 A1 & CA 2417156 A	1-5



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/011745

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The invention as set forth in claim 6 is relevant to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/5415, 31/435, A61P11/04, 11/08, 29/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/5415, 31/435, A61P11/04, 11/08, 29/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)、REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/19807 A1 (塩野義製薬株式会社) 2001. 03. 22, 請求項 1 - 26, 第 27 頁第 12 行 ~ 第 28 頁第 5 行 & EP 1219612 A1 & CA 2384757 A	1-2, 5
Y	WO 02/72562 A1 (塩野義製薬株式会社) 2002. 09. 19, 請求項 1 - 19, 第 29 頁第 21 行 ~ 第 30 頁第 15 行 & EP 1375489 A1 & CA 2440186 A	1-2, 5
Y	WO 02/53543 A1 (塩野義製薬株式会社) 2002. 07. 11, 請求項 1 - 36, 第 85 頁第 4 ~ 23 行 & EP 1357111	3-5

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 09. 2004

国際調査報告の発送日

28. 9. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4C

3229

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	A1	
Y	Annick de Vries, The role of sensory nerve endings in nerve growth factor-induced airway hyperresponsiveness to histamine in guinea-pigs, British Journal of Pharmacology, 2001, Vol. 134, Pages 771-776	1-5
Y	Ester Frider, Cannabinoids and Cystic Fibrosis: A Novel Approach to Etiology and Therapy, Journal of Cannabis Therapeutics, 2002, Vol. 2, No. 1, Pages 59-71	1-5
Y	JP 10-508870 A (メルク フロスト カナダ インコーポレーテッド) 1998.09.02, 請求項1-13 & WO 96/25397 A1 & EP 809630 A1	1-5
A	WO 02/10135 A1 (小野薬品工業株式会社) 2002.02.07, 全文 & EP 1306373 A1 & CA 2417156 A	1-5

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ 6 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲6は、人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に該当するものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。